

А. Б. Кутовой,
Э. В. Жмуренко

ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МОЗ Украины»

© Кутовой А. Б.,
Жмуренко Э. В.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Резюме. Своевременная диагностика опухолей надпочечников зачастую затруднена из-за отсутствия ярких патогномических клинических признаков.

В работе проанализированы особенности клинического течения, гормональных и «немых» опухолей надпочечников, данные анамнеза и результатов дополнительных методов исследований с учетом гистологической структуры у 115 больных. В результате проведенного исследования установлено, что клиническая манифестация новообразований надпочечников имела место у 49,6 % больных. Ведущим синдромом у 93,1 % пациентов с гормональными опухолями была артериальная гипертензия. Хирургическое лечение у пациентов с гормональными опухолями приводило к купированию клинических признаков в 72,4 % случаев в сроки от 3-4 недель до 6 месяцев. Наиболее частой патоморфологической формой доброкачественных опухолей была аденома, злокачественных — аденокортикальный рак.

Ключевые слова: новообразования надпочечников, артериальная гипертензия, аденома, аденокортикальный рак.

Введение

Многие годы диагностика заболеваний надпочечников считалась одной из самых сложных задач эндокринологии, но благодаря внедрению в клиническую практику визуализирующих методов исследования стало возможным выявление опухолей даже при отсутствии классических клинических проявлений [1, 4, 7]. В результате, в научной литературе выявлен собирательный термин «инсиденталомы» надпочечника, включающий в себя разнообразную по морфологии группу новообразований, случайно выявленных при радиологическом исследовании. Последние могут быть «немыми», или активно производить гормоны, иметь различную органную принадлежность и морфологическую структуру [3, 5]. Очень часто у пациентов с опухолями надпочечников имеют место неспецифические проявления, либо симптомы заболевания, которые трактуются как составляющие других нозологий, например повышение артериального давления (АД), ожирение, повышенное потоотделение, гирсутизм, дизурические расстройства (никтурия), мышечная слабость, болевой синдром, головные боли и прочее. Наиболее частым (45–81,8 % случаев) признаком патологии надпочечника при феохромоцитоме и альдостероме является трудно коррегируемая артериальная гипертензия. В таких случаях, при неэффективности антигипертензивных препаратов могут возникать острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, кате-

холаминовый криз вплоть до коллапса и смерти пациента [1, 6, 8].

Цель исследования

Расширение представлений об особенностях клинического течения новообразований надпочечников в зависимости от их патоморфологической структуры.

Материалы и методы исследований

Нами проанализированы результаты лечения 115 больных с опухолями надпочечников в условиях отделения эндокринной хирургии ОКБМ. Среди них мужчин было 34 (29,6 %), женщин — 81 (70,4 %). Производилась оценка общего состояния пациента на основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, осмотра с измерением АД и определением индекса массы тела. Всем пациентам выполняли биохимический анализ крови с определением уровня калия, натрия, хлора, липидного спектра, гликемии, креатинина и мочевины. Были произведены гормональные исследования: определение уровня альдостерона, дегидроэпиандростерон сульфата, ренина и адренокортикотропного гормона крови, альдостерон-ренинового соотношения, 17-оксипрогестерона, тестостерона, эстрадиола, экскреции кортизола, метанефрина суточной мочи, уровня кортизола слюны. Состояние органов брюшной полости и забрюшинного пространства оценивали при помощи ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием. Плотность



образований определяли в нативную, артериальную и венозную фазу по шкале Hounsfield.

Статистический анализ результатов исследования выполнили с помощью программы Statistica 12,5. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывались в виде $M \pm SD$. За критический уровень значимости принималось значение $p < 0,05$ [2].

Результаты исследований и их обсуждение

Для изучения возрастных особенностей больные были распределены согласно классификации Европейского бюро ВОЗ (табл.).

Таблица

Возрастная характеристика больных с инсиденталомами надпочечников

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-44	8	7,0 \pm 2,4	13	11,3 \pm 3,0	21	18,3 \pm 3,6
45-59	18	15,7 \pm 3,4	38	33,0 \pm 4,4	56	48,7 \pm 4,7
60-74	7	6,1 \pm 2,2	29	25,2 \pm 4,1	36	33,0 \pm 4,4
более 75	2	1,7 \pm 1,2	—	—	2	1,7 \pm 1,2
Итого	35	30,4 \pm 1,6	80	69,6 \pm 1,8	115	100

Примечание. Значение $\chi^2 = 4,6$.

Таким образом, из общей совокупности большая часть пациентов (81,7 %) приходилась на возрастную группу от 45 до 74 лет, из них 48,7 % составили лица, занимающиеся активной трудовой деятельностью. Соотношение женщин к мужчинам в среднем было 1:2,4.

Среди причин первичного обращения пациентов с заболеваниями надпочечников в 42 (36,5 %) случаях отмечались высокие цифры АД, в 6 (5,2 %) — жалобы на боли в поясничной области, в 9 (7,8 %) — жалобы на гирсутизм, ожирение, повышение уровня глюкозы, нарушение менструального цикла. У 58 (50,4 %) больных образования были выявлены случайно, при поиске патологии со стороны органов грудной клетки и брюшной полости.

Из 98 больных с доброкачественными новообразованиями у 69 (70,0 %) опухоли не проявляли гормональную активность. Среди них аденомы (светло-, темноклеточные и смешанного строения) диагностированы у 56 (81,2 %) пациентов, кисты — у 3 (4,3 %), гемангиомы (венозная и кавернозная) — у 2 (2,9 %), ганглионеврома — у 1 (1,4 %), липома — у 1 (1,4 %), миелолипома — у 1 (1,4 %), гиперплазия коры надпочечников — у 3 (4,3 %), гематома — у 1 (1,4 %), нейрофиброма — у 1 (1,4 %). В качестве сопутствующей патологии у этих пациентов были выявлены: ГБ в 18 (26,1 %) случаях, ИБС — в 7 (10,1 %), различные формы зоба — в 5 (7,2 %), варикозное расширение вен — в 5 (7,2 %), СД — в 4 (5,8 %), остеохондроз позвоночника, протрузии дисков — в 3 (4,3 %),

энцефалопатия — в 1 (1,4 %), хронический пиелонефрит — в 3 (4,3 %), хронический гастродуоденит — в 2 (2,8 %), хронический панкреатит — в 2 (2,8 %), хронический холецистит — в 2 (2,8 %), мерцательная аритмия — в 1 (1,4 %), гепатит В, С — в 3 (4,3 %), опухоли матки — в 2 (2,8 %), заболевания артерий — в 1 (1,4 %), мочекаменная болезнь — в 1 (1,4 %), желчекаменная болезнь — в 2 (2,8 %), киста почки — в 1 (1,4 %). Средний размер опухолей составил — (36 \pm 1,2) мм.

Данные больные предъявляли жалобы на повышение АД в 24 (34,8 %) случаях, дискомфорт в поясничной области в 4 (5,8 %), боли в правом подреберье в 1 (1,4 %), чувство сердцебиения в 1 (1,4 %), общую слабость в 1 (1,4 %). У этой категории больных отмечалась незначительная тенденция к снижению показателей АД_{сист} до и после операции, которые в среднем составили (149 \pm 2,3) мм рт. ст. и (144 \pm 1,8) мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$).

Из 29 больных с гормональноактивными опухолями у 11 (38,0 %) была диагностирована кортикостерома. В качестве сопутствующей патологии у больных с кортикостеромой были выявлены: в 2 (18,1 %) случаях — СД 2 типа, в 2 (18,1 %) — ИБС, в 2 (18,1 %) — различные формы зоба, в 1 (9,1 %) — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, в 1 (9,1 %) — хронический панкреатит, в 1 (9,1 %) — варикозная болезнь, в 1 (9,1 %) — гонартроз, в 1 (9,1 %) — гиперплазия простаты, в 1 (9,1 %) — мочекаменная болезнь, в 1 (9,1 %) — хронический пиелонефрит. Средний размер опухолей составил 31,8 \pm 0,74 мм. У больных с кортикостеромой в 7 (63,6 %) случаях возникали жалобы на повышение массы тела, увеличение показателей АД, раздражительность, агрессивность, чувство общей слабости, и лишь у 4 (36,4 %) наблюдалась классическая клиническая картина синдрома Иценко—Кушинга.

Удаление опухолей у данных пациентов приводило к заметному снижению средних показателей АД_{сист}. Так, если среднее значение АД_{сист} до операции составляло (158 \pm 2,0) мм рт. ст., то уже на 1-е сутки отмечалось статистически значимое снижение уровня до (116 \pm 1,2) мм рт. ст., на 3-и сутки — до (125 \pm 2,4) мм рт. ст., на 10-е — до (128 \pm 3,0) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Изменения уровня кортизола имели тесную корреляционную связь с АД_{сист}.

Показатели электролитов сыворотки крови в послеоперационном периоде также претерпевали значимые изменения по отношению к значениям до операции: на 1-е сутки средний уровень K^+ увеличился до (4,4 \pm 0,15) ммоль/л ($p < 0,05$), Cl^- и Na^+ — незначительно снизился ((96,3 \pm 0,2) и (141 \pm 0,2) ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). На 3-и сутки показатели K^+ и Cl^- имели тенденцию к возрастанию

до $(4,2 \pm 0,4)$ ммоль/л и $(96,7 \pm 0,4)$ ммоль/л. Уровень K^+ на 10 сутки достигал в среднем $(4,7 \pm 1,2)$ ммоль/л, Cl^- — $(97,2 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p < 0,05$), что клинически у ряда пациентов сопровождалось общей слабостью, быстрой утомляемостью, снижением цифр АД. Показатели электролитов крови, в частности увеличение уровня K^+ и Cl^- по сравнению с их исходными значениями косвенно свидетельствовали о развитии надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде у 7 (63,6 %) больных. У данных пациентов наблюдалось чувство общей слабости, снижение АД_{сист} на 20–30 мм рт. ст. от исходного, головокружение, быстрая утомляемость. Описанные симптомы купировались применением заместительной гормональной терапии.

При этом нормализация общего состояния больных наблюдалась в разные сроки после операции. В частности у 3 пациентов данные явления сохранялись на момент выписки. У 3 пациентов с синдромом Иценко–Кушинга заметная нормализация общего состояния наступила лишь через 6 месяцев, что нашло свое отражение в снижении веса, исчезновении явлений гирсутизма, восстановлении структуры кожи, волос, улучшение психо-соматического состояния, восстановлении менструального цикла. Не смотря на это, функция здорового надпочечника не восстановилась полностью, о чем свидетельствуют высокие цифры АКТИГ, средний уровень которого составил $(53,8 \pm 2,1)$ (при норме 9–46 пг/мл). Это требовало продолжения применения глюкокортикоидных препаратов.

При гистологическом исследовании удаленных надпочечников у больных с кортикостеромой в 9 случаях были выявлены аденомы адренокортикального слоя, в 1 — гиперплазия коры, в 1 — лимфангиома.

У больных с альдостеромой ($n = 8$) в отличие от кортикостером отсутствовала яркая манифестация связанная с метаболическими нарушениями, не отмечались какие-либо изменения психо-эмоциональной сферы. Для альдостером, главным образом, были присущи сердечно-сосудистые, нервно-мышечные и почечные синдромы. Схожими с кортикостеромой были жалобы на повышение АД, головные боли, перебои в работе сердца. В качестве сопутствующей патологии у больных с альдостеромами были выявлены: в 3 (37,5 %) случаях — СД 2 типа, в 2 (25,0 %) — ИБС, в 3 (9,1 %) — варикозная болезнь, в 1 (12,5 %) — гонартроз, в 2 (25,0 %) — хронический пиелонефрит, в 1 (12,5 %) — мочекаменная болезнь, у 1 (12,5 %) — терминальная ХПН. Уровень электролитов крови у больных этой группы до операции составил: $Na^+ = 153 \pm 1,2$ ммоль/л, $K^+ = (2,9 \pm 0,2)$ ммоль/л, $Cl^- = 109 \pm 0,7$ ммоль/л. В 1-е сутки по-

сле операции значительно снизился уровень Na^+ до $(148 \pm 1,2)$ ммоль/л, нормализовались показатели K^+ ($(3,8 \pm 0,3)$ ммоль/л) и Cl^- ($(99 \pm 1,1)$ ммоль/л), $p < 0,05$. На 3-и сутки показатели Na^+ продолжали снижаться в среднем до $(142 \pm 1,4)$ ммоль/л ($p < 0,05$), K^+ и Cl^- оставались без статистически значимых изменений ($3,8 \pm 0,8$) ммоль/л и $(96 \pm 1,4)$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$. На 10 сутки наблюдалось значительное снижение уровня Na^+ в среднем до $(140 \pm 1,7)$ ммоль/л и возрастание показателей K^+ до $(4,1 \pm 0,4)$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Высокие значения ЦВД у пациентов с альдостеромой в среднем снизились уже на 3 сутки после операции (ЦВД3 сут = $(6,5 \pm 0,7)$ мм вод. ст.). Средний размер опухоли достигал $(30,4 \pm 4,7)$ мм. По результатам окончательного гистологического исследования все удаленные опухоли были аденомами. Таким образом, в случае альдостером гипертензия, вероятно, возникала вследствие гипернатриемии и сопряженной с ней гиперволеми, поэтому тяжело поддавалась коррекции антигипертензивными препаратами без назначения спиронолактона. У 1 пациента альдостерон крови до операции находился в пределах нормы на фоне низкого уровня калия, что было обусловлено приемом ингибиторов АПФ и БРА. У 1 больного помимо высоких цифр альдостерона, выявлено значительное повышение норадреналина и кортизола крови, что вызывало трудности при постановке клинического диагноза.

С учетом изменений электролитов крови и высоких показателей АД всем пациентам с альдостеромой за 2 недели до операции был назначен спиронолактон. При том, средние показатели АД_{дист} были $(189 \pm 1,3)$ мм рт. ст. По сравнению с исходными данными в первые, третьи и десятые сутки после операции отмечалось снижение уровня АД_{сист} соответственно до $(178 \pm 1,6)$ мм рт. ст., $(175 \pm 2,2)$ мм рт. ст. и $(154 \pm 2,7)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В связи с этим, пациенты нуждались в приеме антигипертензивных препаратов, спиронолактона, препаратов калия еще в течение 1 месяца при условии контроля электролитов сыворотки крови. Не смотря на это, у данной категории больных еще длительное время уровень АД был повышен и требовал медикаментозной коррекции. Нормализация давления наблюдалась у 6 (75 %) больных, у 2 (25 %) отмечалось существенное снижение доз антигипертензивных препаратов.

У больных с феохромоцитомами ($n=10$) ведущим синдромом была артериальная гипертензия постоянного или пароксизмального характера. Тяжелая форма АГ наблюдалась в 5 (50 %) случаях, средней степени тяжести — в 3 (30 %), легкая — в 1 (10 %). В качестве сопутствующей патологии у пациентов данной группы были



выявлены: в 2 (20 %) случаях — СД 2 типа, в 2 (20 %) — ИБС, в 3 (30 %) — варикозная болезнь, в 3 (30 %) — заболевания мочевыделительной системы, в 2 (20 %) — хронический панкреатит. У 1 больного возникали жалобы на выпадение волос на фоне высокого уровня дигидротестостерона (более чем в 2 раза) при его двукратном исследовании. У 2 больных показатели общих метанефринов были в норме при отсутствии характерной клиники заболевания, что трактовалось как «немая» феохромоцитома. Размеры опухолей до операции в среднем были $(47,6 \pm 0,95)$ мм, уровень АД_{сист} — $(174 \pm 1,9)$ мм рт. ст., ЦВД — $(+3,7 \pm 0,8)$ мм вод. ст. Значения электролитов крови до операции были: $\text{Na}^+ = (144 \pm 1,1)$ ммоль/л, $\text{K}^+ = (3,6 \pm 0,8)$ ммоль/л, $\text{Cl}^- = (95 \pm 0,7)$ ммоль/л. После операции показатели электролитов крови имели тенденцию к снижению, но статистически значимых различий не было. На этом фоне у больных в первые сутки после операции отмечалось снижение цифр АД_{сист}, средние значения которых на десятые сутки составили $(128 \pm 3,0)$ мм рт. ст. При этом у 4 пациентов коррекцию артериальной гипотензии проводили, используя глюкокортикостероиды с восполнением дефицита ОЦК. Уровень глюкозы у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом после операции снизился и требовал пересмотра доз сахароснижающих препаратов. У 1 пациентки на операционном столе после удаления опухоли возникла стойкая артериальная гипотензия, которая потребовала массивной инфузионной терапии, введения препаратов крови, вазопрессорной поддержки и высоких доз глюкокортикостероидов в первые сутки после операции.

По данным гистологического исследования у 8 больных диагностирована доброкачественная феохромоцитома, у 2 — злокачественная. В сомнительных случаях проводился иммуногистохимический анализ для более детальной дифференциальной диагностики.

У 17 пациентов были выявлены злокачественные формы новообразований надпочечников, в частности аденокортикальный рак в

7 случаях, низкодифференцированный рак — в 3, метастазы рака — в 4, саркома в 2, лимфосаркома в 1 случае. При этом в 2 случаях опухоль являлась рецидивом аденокортикального рака, в 1 — метастазом опухоли почки, в 1 — рака легкого. Согласно клинических данных повышение АД отмечалось у 7 пациентов (41,2 %), ИБС — у 4 (23,5 %), подагра — у 1 (5,9 %), хронический панкреатит — у 2 (11,8 %), язвенная болезнь — у 2 (11,8 %), образования печени и почек — у 3 (17,6 %), рак молочной железы — у 1 (5,9 %). Большинство пациентов (70,5 %) данной группы предъявляли жалобы на боли в поясничной области, правом подреберье, общую слабость, сухость во рту, повышение АД. Данные образования в 76,5 % были выявлены случайно при поиске иной патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. До операции средние показатели АД_{сист} составили $(152 \pm 3,3)$ мм рт. ст., после — статистически достоверных изменений показателей АД, ЦВД и электролитов не установлено. У данной категории больных повышение АД не было связано с патологией надпочечниковых желез, что подтверждается небольшой динамикой АД_{сист} до и после операции.

После проведенного хирургического лечения всем пациентам с аденокортикальным раком произведена дистанционная гамматерапия СОД 60-80 Гр.

Выводы

В результате проведенного исследования установлено, что клиническая манифестация новообразований надпочечников имела место у 49,6 % больных. Ведущим синдромом у 93,1 % пациентов с гормональноактивными опухолями была артериальная гипертензия.

Хирургическое лечение у пациентов с гормональноактивными опухолями приводило к купированию клинических признаков в 72,4 % случаев в сроки от 3-4 недель до 6 месяцев.

Наиболее частой патоморфологической формой доброкачественных опухолей была аденома, злокачественных — аденокортикальный рак.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимухамедова Г. А. Особенности клинического течения случайно выявленных образований надпочечников / Г. А. Алимухамедова // Международный эндокр. журнал. — 2014. — Т. 58, № 2. — С. 18-22.
2. Калинин А. П. Морфологические критерии и иммуногистохимические маркеры в прогнозировании злокачественности феохромоцитом надпочечников / А. П. Калинин, Г. А. Полякова // Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. — Челябинск, 2010. — С. 136-138.
3. Ключин Д. А. Доказательная медицина / Д. А. Ключин, Ю. И. Петунин // — М.: Диалектика, 2007. — 320 с.
4. Солдатова Т. В. Дифференциальная диагностика случайно выявленных опухолей надпочечника / Т. В. Солдатова // Международный эндокринол. журнал. — 2011. — Т. 40, №8. — С. 74-77.
5. Сергийко С. В. Хирургическая тактика при случайно выявленных опухолях надпочечников / С. В. Сергийко, В. А. Привалов, С. А. Лукьянов // Анналы хирургии. — № 1. — 2009. — С. 49-53.
6. Efficacy of adrenal venous sampling is increased by point of care cortisol analysis / K. Vistel, M. A. Grytaas, M. D. Jorstad [et al.] // Endocr. Connect. — 2013. — Vol. 2, № 4. — P. 236–242.
7. Current status and controversies in adrenal incidentalomas / G. Kaltsas, A. Chrisolidou, G. Piaditis [et al.] // Trends Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 23, № 12. — P. 602-609.
8. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas / M. A. Zeiger, S. S. Siegelman, A. H. Hamrahian [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 2004–2015.

КЛІНІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НОВОУТВОРЕНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

*А. Б. Кутовий,
Е. В. Жмуренко*

Резюме. Своєчасна діагностика пухлин надниркових залоз найчастіше ускладнена через відсутність яскравих патогномонічних клінічних ознак.

У роботі проаналізовано особливості клінічного перебігу, гормональних та «німих» пухлин надниркових залоз, дані анамнезу і результатів додаткових методів досліджень з урахуванням гістологічної структури у 115 хворих.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що клінічна маніфестація новоутворень надниркових залоз мала місце у 49,6 % хворих. Провідним синдромом у 93,1 % пацієнтів з гормональними пухлинами була артеріальна гіпертензія. Хірургічне лікування у хворих з гормональними пухлинами призводило до зникнення клінічних ознак в 72,4 % випадках в терміни від 3-4 тижнів до 6 місяців. Найбільш частою патоморфологічною формою доброякісних пухлин була аденома, злоякісних — аденокортикальний рак.

Ключові слова: новоутворення надниркових залоз, артеріальна гіпертензія, аденома, аденокортикальний рак.

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF ADRENAL NEOPLASMS

A. B. Kutovoy, E. V. Zhmurenko

Summary. Timely diagnosis of adrenal tumors is often difficult due to the lack of bright pathognomonic clinical signs.

The features of the clinical course, hormonal tumors and incidentalomas, the history and results of additional research methods with a histological structure in 115 patients were analyzed in this paper. As a result of the study, it was elucidated that the clinical manifestation of adrenal neoplasms occurred in 49,6 % of patients. The leading syndrome in 93,1 % of patients with hormonal tumors was hypertension. Surgical treatment in patients with hormonal tumors led to the reduction of clinical signs in 72,4 % of cases in terms of 3-4 weeks to 6 months. The most frequent pathomorphological form of benign tumors was adenoma, malignant — adrenocortical cancer.

Key words: adrenal neoplasms, arterial hypertension, adenoma, adrenocortical cancer.